

粉末状ダイズタンパクの経口特効性製剤への応用

著者	町田 良治
雑誌名	星薬科大学紀要
号	28
ページ	37-40
発行年	1986
URL	http://id.nii.ac.jp/1240/00000062/

粉末状ダイズタンパクの経口持効性製剤への応用

町 田 良 治

星薬科大学 薬剤学教室

Application of Powder Soybean Protein to Peroral Controlled Release Dosage Forms

YOSHIHARU MACHIDA

*Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical
Sciences, Hoshi University*

1. はじめに

医薬品の服用回数は、その使用目的、安全域、生物学的半減期などによって決められる。一日に3回というものが最も多いが、これは食事の回数との関連があり、患者が医薬品の服用を失念しないために役立っていると考えられる。つまり食事は通常一日に3回であるが食事を忘れることはないで、食事をとるごとに薬を服用するようにすれば、服用回数や間隔を定められた通りに守ることができる。しかしながら、通学あるいは通勤している患者では、一日に3回の服用でさえ守られないことが多く、一日に4回あるいは6回という服用方法では患者のコンプライアンスはさらに低くなる。したがって、医薬品の服用回数を減少させることは、治療効果を十分なものとするために非常に重要なことである。

医薬品の服用回数を減少させるための方策として、持効性製剤化がある。医薬品は服用された後、溶解し、消化管から吸収され血中に移行し、体内を循環する間に通常は薬効を発現する。そして大部分は肝臓内で代謝されて腎臓を経て体外へ

排出される。この排出速度は医薬品によって異なり、個人差もあるがある範囲内に分布している。そこで医薬品に製剤学的な修飾を行い、体外へ排出される速度に合わせて、製剤内から主薬が補充されるようにすれば服用回数を減らしたとしても血中濃度を有効レベルに維持することができる。たとえば通常の製剤を一日に3回服用させるよりも、持効性製剤を一日に2回あるいは1回服用させることにより、さらに安定した効果を得ることも可能である。

医薬品の持効性製剤化には、種々の方法が考案されているが、製造工程が短く、生産コストも低いものが望ましいことは当然である。この点で、消化管内で膨潤してゲル状となる不活性物質と主薬を混合し、圧縮して錠剤とする、いわゆるゲルマトリックス形の持効性製剤が有利であると考えられる。著者はさきに水溶性高分子物質であるヒドロキシプロピルセルロースの製剤分野での応用性について検討し、その一端として経口持効性製剤の製造にこれを用いている¹⁾。この他にもヒドロキシプロピルメチルセルロース、キトサン²⁾など多くの高分子物質が経口持効性製剤に利用され

本研究の一部は昭和60年度星薬科大学大谷研究助成の対象となったものである(紀要委員会)。

ているが、これらの添加物は消化管内でゲルを形成することと共に、安全であることが要求される。

現在、食品製造分野で粉末状ダイズタンパクが多く用いられている。これはダイズから油を得たあとの残渣から生産されるものであるが、水を吸収してゲルを形成し、粘着剤としての作用を有するため、ソーセージ、魚肉ねり製品（カマボコ、チクワなど）、人造肉などの製造時に添加されるのである。そこで、ダイズタンパクのゲル形成能と粘着性に着目し、経口持効性製剤に応用することを試みた^{3,4)}。

2. ダイズタンパクによる持効化の確認³⁾

ゲルマトリックス形の持効性製剤では、服用後に膨潤したマトリックス内で主薬が溶解し、マトリックス内を拡散して外部へ放出される。したがって、錠剤が崩壊せずにマトリックスを形成するために必要な添加量を知る必要がある。富士製油株式会社製の粉末ダイズタンパク、フジプロ® 620（以下 SBP と省略）を種々の濃度で乳糖に添加し、赤外吸収スペクトル測定用の KBr 錠剤成形器を用い、300 kg/cm² で直接打錠した錠剤につき、日局崩壊試験を実施した結果、60% 以上配合すれば崩壊が起こらなくなることが確認された。そこで塩酸プロプラノロール（PPH）をモデル薬物として、SBP に配合した直打錠につき、溶出試験を実施した。

Fig. 1 は SBP と乳糖の混合物 250 mg に塩酸プロプラノロールを 50 mg 配合した直径 13 mm の平板錠について、日局パドル法により、崩壊試験用第 2 液 800 ml を用いて、100 rpm の攪拌条件下で得られた溶出曲線である。SBP の配合量が増加するにしたがって溶出が抑制されていることがわかる。このデータを Weibull 分布関数にあてはめて求めた 63.2% 溶出時間 ($T_{63.2}$) と錠剤中の SBP 濃度の関係を示したものが Fig. 2 であるが、相関係数 0.977 の良好な正の相関が認められた。したがって、主薬の溶解性などに応じて SBP の配合量を変えることにより、希望する溶出特性

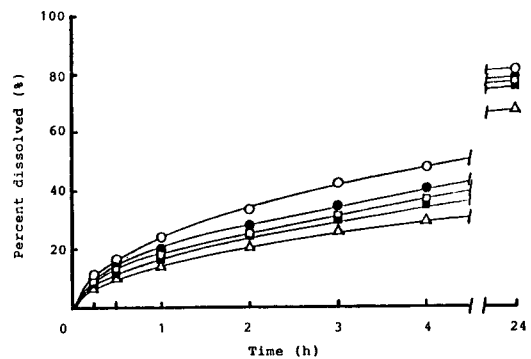


Fig. 1. Dissolution Behavior of PPH Tablets with Different Concentration of SBP.

(○): 60%, (●): 70%, (□): 90%, (△): 100%.

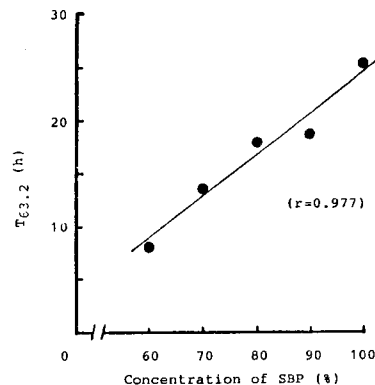


Fig. 2. Relationship between Concentration of SBP and 63.2% Dissolution Time ($T_{63.2}$).

を有する錠剤を得られる可能性が示された。

3. 試験液による溶出性の変化³⁾

製剤の *in vitro* での溶出性は使用する試験液の組成や pH によって影響を受けることが多い。溶出試験は製剤が投与された際に体内で生じる主薬の溶出を、ある程度まで予測するために行われる。したがって、持効性製剤では通常、胃および腸管内での溶出性を予測するために、第 1 液のような酸性の試験液と第 2 液のような中性あるいは弱アルカリ性の試験液の両方を用いて、連続的に行われる。そこでこれらの試験液の相違によって SBP を用いた持効性製剤の溶出性が影響される

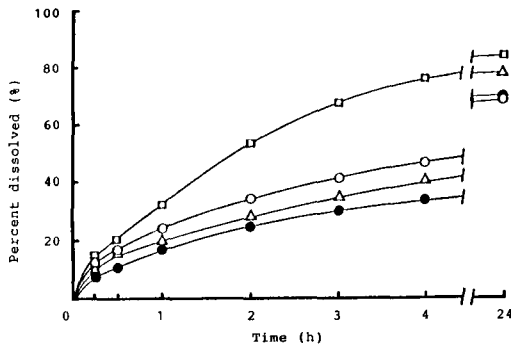


Fig. 3. Influence of Test Medium on Dissolution Behavior of PPH Tablets.
(□): the 1st fluid, (△): the 2nd fluid, (○): deionized water, (●): isotonic NaCl solution.

かどうかを確認した。Fig. 3 は SBP を 70% 配合した錠剤からの塩酸プロプラノロールの溶出を、第 1 液、第 2 液、精製水、および生理食塩水を用いて測定した結果である。各溶媒中での溶出は同一ではなく、特に酸性の第 1 液を試験液とした場合には非常に速い溶出が認められた。溶出試験終了後に錠剤を取り出して比較したところ、第 1 液を用いた場合の錠剤は膨潤度が高く、直径も大きかった。この錠剤をアセトンに浸漬後、乾燥して電子顕微鏡で観察したが、第 1 液を用いた場合には表面の凹凸が激しく、SBP 粒子が極度に膨潤した事がうかがえた。

第 1 液中での迅速な溶出は、実際に投与した際

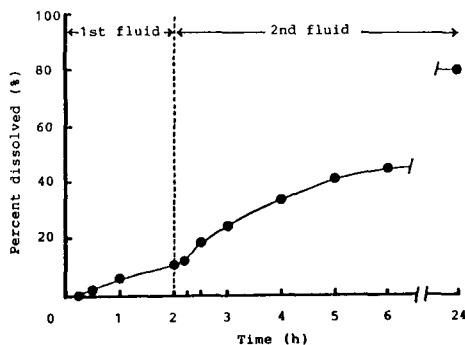


Fig. 4. Dissolution of PPH from Enteric Coated Tablet.

に、配合した主薬の大部分が胃内で放出される可能性を示している。そこで腸溶性コーティングを施すことにより、胃内での溶出を避けることを試みた。Fig. 4 は SBP を 80% 配合した錠剤を 15% ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP)/アセトン溶液に浸漬して風乾することにより、腸溶性コーティングを施したものの溶出曲線である。試験は錠剤の服用時を想定して、まず第 1 液で 2 時間、引き続き第 2 液で 22 時間、合計 24 時間にわたって実施した。コーティングが完全でなかったため、第 1 液中でも 2 時間に約 10% が溶出されたが、十分に持効性製剤としての実用化が可能であることが示唆された。

4. ビーグル犬を用いた *in vivo* での評価⁴⁾

経口持効性製剤の実用性の確認は、*in vitro* の溶出試験結果のみでは行い得ない。そこでビーグル犬に投与して、血中濃度の推移から持効性製剤としての評価を行った。モデル薬物としては、持効性製剤が市販されているテオフィリン (TPL) を選択し、SBP 250 mg に 50 mg を配合した直打錠を HPMCP で 2 回コーティングしたものを調製した。比較のために、同量のテオフィリンを 5 mg の崩壊剤 (Ac-Di-Sol®) および 245 mg の結晶セルロース (アビスル®) と混合して直打した即崩壊性の錠剤を調製しさらに市販のテオフィリン含有持効性製剤としてテオドル® 100 (Theodur®, 三菱化成工業株式会社製) を選択した。Fig. 5 は各錠剤の溶出曲線であるが、即崩壊性の錠剤 (TPL tablet) における迅速な溶出およびテオドル® と SBP を用いた持効性製剤 (SBP tablet) の溶出パターンの相違が明らかである。

これらの錠剤を 18 時間絶食した雄性ビーグル犬に投与した後の血中濃度の変化を示したものが Fig. 6 である。投与量はいずれもテオフィリンとして 200 mg で、約 30 ml の水と共に服用させた。SBP を用いた持効性製剤投与後の血中濃度は 2 時間において即崩壊性の錠剤より有意に低く、10 時間後には有意に高かった。Table 1 に生物学

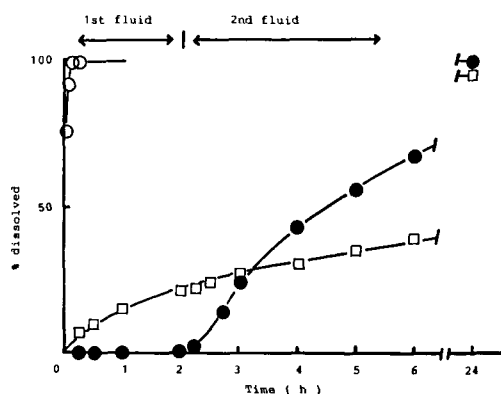


Fig. 5. Dissolution of TPL from Three Different Tablets in the 1st Fluid for 2 h followed by the 2nd Fluid at 37°C.

(○): TPL tablet, (●): SBP tablet, (□): Theodur®.

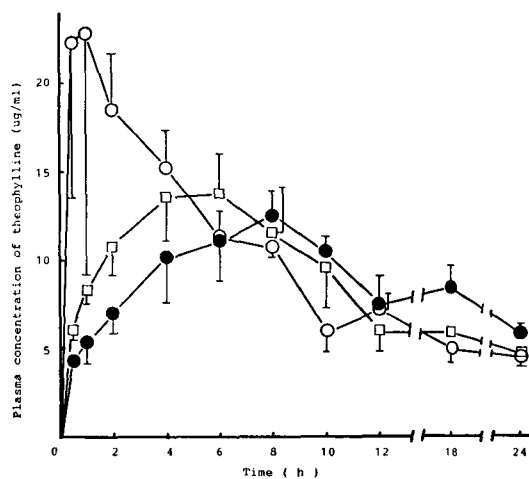


Fig. 6. Time Courses of Plasma TPL Concentration in Dogs after Oral Administration of SBP Tablet, TPL Tablet and Theodur®.

(●): SBP tablet, (○): TPL tablet, (□): Theodur®.

Each point represents the mean \pm S.E. of 3 dogs.

Table 1. Bioavailability Parameters of TPL on Oral Administration of Three Different Tablets.

Administered Sample	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	T_{max} (h)
TPL Tablet	232.7 ± 2.8	24.7 ± 7.9	$0.7 \pm 0.2^{*,**}$
SBP Tablet	229.3 ± 15.1	12.9 ± 1.3	$8.0 \pm 1.2^*$
Theodur®	225.5 ± 19.2	13.7 ± 2.5	$4.0 \pm 1.2^{**}$

Each value represents the mean \pm S.E. of 3 dogs.

* $p < 0.01$, ** $p < 0.05$.

の利用能に関するパラメータを示したが、SBP錠とテオドール®の最高血中濃度発現時間 (T_{max}) は、即崩壊性錠剤より有意に遅延している。SBP錠とテオドール®の T_{max} には有意差は認められず、生物学的利用能を示す24時間後までの血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は3種の製剤間で有意差が認められなかった。したがって SBP はテオフィリンの吸収量には影響を与えず、市販の持効性製剤と同等の持効性と利用能を示す持効性製剤が、SBPと主薬を混合して直接圧縮することで調製できることが確認された。

経口持効性製剤は消化管内を移行しつつ主薬を放出するタイプのものが多いが、消化管内移動速度は食事などの条件で変動するため持効性製剤の利用能も影響を受ける可能性がある。また消化管内の限局された部位からのみ吸収される薬物や胃内に作用させることが望ましい薬物では、通常の持効性製剤では十分な持効化を図れない。そこで SBPを利用した胃内滞留形持効性製剤を考案し⁵⁾、現在検討を続けている。

謝辞

本研究に対して、昭和60年度大谷研究助成金を賜ったことを深く感謝申し上げる。

文 献

- 1) Y. Machida, T. Nagai, Chem. Pharm. Bull., **26**, 1652 (1978); *idem, ibid*, **28**, 1082 (1980).
- 2) Y. Sawayanagi, N. Nambu, T. Nagai, Chem. Pharm. Bull., **30**, 4213 (1982).
- 3) Y. Machida, T. Tokumura, T. Nagai, Drug Design & Delivery, in press.
- 4) Y. Machida, T. Tokumura, T. Nagai, Drug Design & Delivery, in press.
- 5) 町田良治, 徳村忠一, 永井恒司, 日本薬学会第106年会, 千葉, 1986年4月.